

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 12 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22360320

研究課題名（和文） 超臨界溶体急速膨張法による薬物の粒子設計技術の実用化に向けた
基盤研究の展開

研究課題名（英文） Development of basic research for practical application of
particle design technique of drugs using the rapid expansion of
supercritical solutions (RESS) technique

研究代表者

内田 博久 (UCHIDA HIROHISA)

信州大学・工学部・准教授

研究者番号：70313294

研究成果の概要（和文）：超臨界溶体急速膨張(RESS)法に必要な不可欠な知見である超臨界二酸化炭素に対するRS-(±)-イブuprofen, カフェインおよびテオフィリンの信頼性の高い溶解度を測定した。また、研究代表者らが提案したRESS法による薬物のナノ粒子の創製装置および粒子設計技術は多くの薬物(テオフィリン, カフェイン, バニリンおよび(-)-ボルネオール)に適用可能であり、汎用性が高いことが明らかになった。さらに、RESS法の粒子設計において膨張ノズル温度が結晶構造(多形)制御の重要な操作因子であることが判明した。

研究成果の概要（英文）：High-reliability solubility of RS-(±)-ibuprofen, caffeine and theophylline in supercritical carbon dioxide, which is very important to understand and design the rapid expansion of supercritical solutions (RESS) technique, was measured. The versatility of nanoparticle production apparatus and nanoparticle design technique of drugs using the RESS technique proposed by the authors was very high because the apparatus and particle design technique could be applied to several drugs such as theophylline, caffeine, vanillin, and (-)-borneol. Moreover, controlling the expansion nozzle temperatures was of importance to control the polymorph of the drugs using the RESS technique.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2012年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：プロセス工学, 化工物性・移動操作・単位操作

キーワード：超臨界二酸化炭素, 超臨界溶体急速膨張法, 薬物, ナノ粒子, 粒子設計, 溶解度

1. 研究開始当初の背景

医薬分野では、生物学的利用能(BA)の飛躍的向上やドラッグ・デリバリー・システム(DDS)に対する有用性から、薬物を超微粒化したナノメディスン化(4~400 nm レベルの

薬物創製)が大きな注目を集めている。しかし、候補薬物の多くが高分子量を有し水溶解性が低くなり、BAが大幅に低下するという問題が生じている。薬物の溶解性改善法として有効なのは、薬物をナノレベルに微粒化し

表面積を増加させて溶解度と溶解速度を向上させることである。従来の薬物の微粒化技術は、固相法と液相法が代表的であるが、両者とも多くの問題点を有し、現状ではナノ粒子を創製可能であり、かつ粒子設計(粒径・結晶構造・形態の同時制御)が可能な方法は無い。このような問題の解決に超臨界二酸化炭素の利用を提案し、実際にナノメディスン創製に成功した技術が、超臨界二酸化炭素を用いた粒子創製技術である「超臨界溶体急速膨張法(RESS法)」である

研究代表者らは、これまでにRS-(±)-イブプロフェン、アセチルサリチル酸およびテオフィリンをモデルとして、1) 長時間にわたりナノメディスンの安定生成が可能となるRESS法による粒子創製装置の開発、2) 平均粒径200~300 nmの形態は球形・結晶構造は室温安定形のナノメディスンの生成の成功(パドル法により、生体への溶解性が生体への溶解性が1.2~2倍程度向上し、溶解時間が最大で約1/2に減少していることが判明)、3) RESS法による粒子特性(粒径・形態・結晶構造)は、「溶体生成部と粒子回収部間の過飽和度」と「粒子生成部での溶体の相状態」により制御可能であるという粒子設計法の提案を行ってきた。研究代表者らは、これまでの研究によりRESS法による薬物ナノ粒子の創製技術の試験レベルで完成していると言える。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らのこれまでの成果に立脚し、RESS法による薬物の粒子設計技術の汎用化に必要な知見の蓄積と実用化への課題の明確化を目的とする。具体的な検討項目は以下の通りである。

(1) 超臨界二酸化炭素+薬物系の相平衡関係の蓄積

本手法に必要な不可欠な「超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度」に関する実測データを蓄積する。

(2) 超臨界溶体急速膨張法による薬物の粒子創製装置および粒子設計法の汎用化

本手法を多くの薬物へ適用し、創製装置や創製手法の妥当性や問題点を抽出・明確化し、それらを解決することにより本手法の汎用性を強化し、基礎レベルの完成を目指す。

3. 研究の方法

(1) 超臨界二酸化炭素+薬物系の相平衡関係の蓄積

信頼性の高い溶解度の測定が可能となる紫外可視分光法を利用した溶解度測定装置ならびに流通型サンプル採取法を改良した方法による溶解度測定装置を新規に設計・製作し、超臨界二酸化炭素に対するRS-(±)-イブプロフェン、カフェインおよびテオフィリンの溶解度データを測定した。

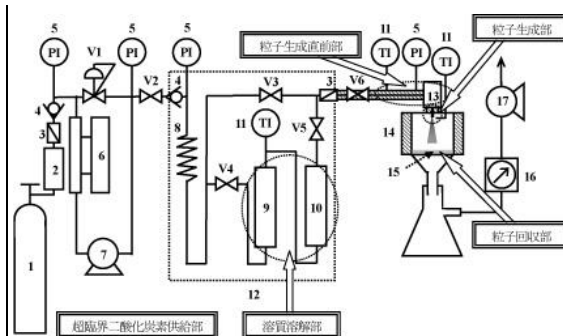


図1 RESS法によるナノ粒子創製装置(1. ガスボンベ, 2. 乾燥管, 3. フィルター, 4. 逆止弁, 5. 圧力計, 6. 冷却器, 7. ポンプ, 8. 余熱器, 9, 10. 溶質溶解容器, 11. 温度計, 12. 恒温槽, 13. ノズル, 14. 粒子捕集器, 15. メンブレンフィルター, 16. 流量計, 17. 吸引ポンプ, V1. 背圧弁, V2-V6. ストップバルブ)

(2) 超臨界溶体急速膨張法による薬物の粒子創製装置および粒子設計法の汎用化

図1に、RESS法の概念図を示し、本手法の原理について概説する。溶媒容器から供給される二酸化炭素は加圧ポンプにより加圧され、予熱器を通り超臨界二酸化炭素となる。予め溶質が充填された溶解容器(この部分を溶体生成部と呼ぶ)を通過することにより得られる超臨界二酸化炭素中に溶質が溶解した溶体は、溶体の凝縮を防ぐために加熱された膨張ノズル(この部分を粒子生成部と呼ぶ)を通して大気圧近くの状態に噴出し、その際の溶解度低下により粒子(ナノ粒子)が生成する。生成された粒子は回収部により回収される。本研究では、新たに多種多様な薬物(候補薬物: テオフィリン, カフェイン, バニリン, (-)-ボルネオール)を用いて粒子創製実験を行い、申請者らが提案したナノメディスン創製装置および設計法の汎用化、つまり開発した創製装置や粒子設計法の妥当性や問題点を抽出・明確化し、それらを解決することにより本手法の汎用性を強化し、本技術の完成を目指した。具体的には、創製装置がモデル薬物の微粒化の際に技術的な問題を生じないかどうか(溶解容器の大きさの妥当性, 加熱部の温度の妥当性, 配管や膨張ノズルの閉塞の有無など)を確認し、さらに前記の4つの操作因子の影響をそれぞれの薬物に対して系統的に調査した。

4. 研究成果

(1) 超臨界二酸化炭素+薬物系の相平衡関係の蓄積

超臨界二酸化炭素に対するテオフィリンの溶解度の測定結果を図2に示す。溶解度は3回以上の測定値の平均値であり、再現性は平均相対標準偏差の全ての系での平均値3%であり、高精度な溶解度データの蓄積が可能

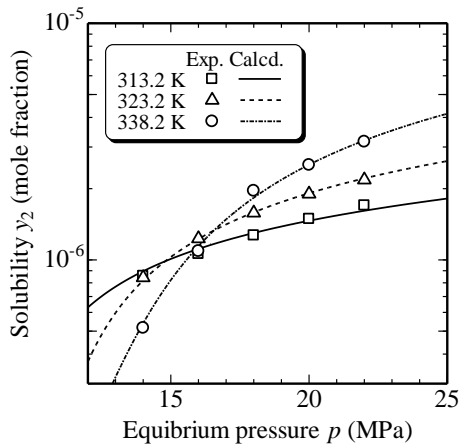


図2 超臨界二酸化炭素に体するテオフィリンの溶解度の測定結果と相関結果

であった。さらに、超臨界二酸化炭素(1)に対する薬物(2)の溶解度の計算に対する Peng-Robinson 状態方程式と van der Waals 型混合則を組み合わせたモデルの適用性を検討した。図2に相関結果を示した。これより、良好な結果が得られており、本手法は薬物の溶解度の相関に非常に有用であることが示された。

(2) 超臨界溶体急速膨張法による薬物の粒子創製装置および粒子設計法の汎用化

まず、本装置を用いたテオフィリン、カフェイン、バニリン、(-)-ボルネオールの微粒化の際に、技術的な問題を生じないかどうか(溶解容器の大きさの妥当性、加熱部の温度の妥当性、配管や膨張ノズルの閉塞の有無など)について確認した。本研究では、操作条件を本装置の使用限界条件内の溶質溶解温度 308.2~338.2 K、溶質溶解圧力 13.9~22.1 MPa、膨張直前部温度 313.2~378.2 K、粒子回収部温度 242.2~296.5 K と変化させ、開発した創製装置の妥当性や問題点の抽出・明確化を行った。その結果、上記の操作条件において、全ての薬物の微粒化は問題無く実施可能であった。つまり、本装置の溶解容器の大きさ、加熱部の温度、配管の大きさ・長さ、膨張ノズルの性能に問題は見受けられなかった。さらに、本装置により創製されたテオフィリン、カフェイン、バニリン、ボルネオールのナノメディスンの微粒化の結果から、全ての薬物に対してマイクロ~ナノ粒子(平均粒径 200 nm~1 μm)の創製が可能であることがわかった。これより、RESS 法によるナノ粒子創製の実用化では、本装置を基盤として開発することが妥当であると判断する。

さらに次に、テオフィリンおよびカフェインを用いて、我々が開発した RESS 法によるナノメディスン設計法の妥当性や問題点の抽出を行った。具体的には、上記の薬物に対して、操作条件を本装置の使用限界条件内の溶質溶解温度 308.2~338.2 K、溶質溶解圧力

13.9~22.1 MPa、膨張直前部温度 313.2~378.2 K、粒子回収部温度 242.2~296.5 K と変化させ、開発したナノメディスン設計法の妥当性や問題点の抽出・明確化を行った。

まず、RESS 法で創製されるナノ粒子の結晶形態について議論する。得られたテオフィリンとカフェインのナノ粒子を走査型電子顕微鏡により分析した。その結果、生成粒子の結晶形態は熱力学的安定形態である球状もしくは球状結晶が結合したダンベル状であることがわかった。つまり、RESS 法で創製されるナノメディスンの結晶形態は熱力学的安定形(球状)であることが判明した。

次に、RESS 法で創製されるナノメディスンの結晶構造(多形)について議論する。得られたテオフィリンとカフェインのナノメディスンを粉末 X 線回折装置、示差走査熱量計およびフーリエ変換赤外分光装置により分析した。その結果、テオフィリンの生成粒子は、本研究で行った全ての条件において結晶構造の変化は認められなかった。これは、これまでに検討した RS-(±)-イブプロフェンやアセチルサリチル酸と同じ結果である。しかし、カフェインは、膨張ノズル温度が高い場合に微粒化前後で多形転移(室温安定形 Form II から高温安定形 Form I に転移)することがわかった。これは、膨張ノズル(粒子生成部)内で結晶核が形成される際に、高温の場合は高温安定形の結晶構造を有した結晶核が形成され、その後成長することに因ると考える。これより、膨張ノズル温度(粒子生成部での溶体の相状態)は結晶構造制御の重要な操作因子であることが判明した。

最後に、RESS 法で創製されるナノ粒子の平均粒径について議論する。ここでは、我々が提案した「溶体生成部と粒子回収部間の過飽和度」と「創製粒子の平均粒径」の間に線形性が成立し、過飽和度から創製粒子の粒径が予測可能であるというナノ粒子設計法の妥当性を検討する。ここで、過飽和度 σ は次式により定義する。

$$\sigma = \ln(y_2 / y_2^*) \quad (1)$$

y_2 は溶質溶解部での溶質溶解度、 y_2^* は粒子生成部での溶質溶解度(薬物の飽和蒸気圧からの計算値)である。テオフィリンおよびカフェインに対して、本研究の全ての条件で得られた過飽和度 σ と平均粒径 d_m の関係を図3に示す。これより、過飽和度の増加に伴い平均粒径が減少していることから、過飽和度が大きい場合に核発生が優先的に起こるということがわかる。つまり、我々が提案した「溶体生成部と粒子回収部間の過飽和度」と「創製粒子の平均粒径」の間に線形性が成立し、過飽和度から創製粒子の粒径が予測可能であるというナノ粒子設計法は妥当であり、問題点は見受けられないことが判明した。

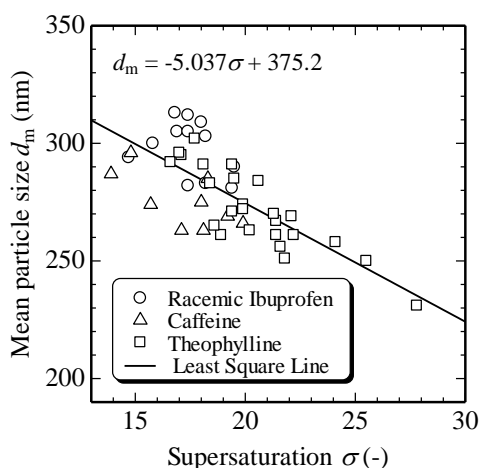


図3 「溶体生成部と粒子回収部間の過飽和度」と「創製粒子の平均粒径」の関係

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① H. Uchida (他8名, 1番目), (Strategies for Nanoparticle Design of Racemic Ibuprofen by Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Technique Using Supercritical Carbon Dioxide), Proc. 10th International Symposium on Supercritical Fluids, Vol.1, L-333, pp.1-8, 2012, 査読有
http://issf2012.com/handouts/documents/461_004.pdf
- ② J. Sakabe, H. Uchida (他5名, 7番目), (Production of Nanoparticles of Theophylline using Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Technique), Proc. 10th International Symposium on Supercritical Fluids, Vol.1, P-1505, pp.1-6, 2012, 査読有
http://issf2012.com/handouts/documents/460_000.pdf
- ③ 内田博久, (超臨界二酸化炭素利用技術の最新動向), 日本エネルギー学会誌, 93巻, 4号, 292-302, 2012, 査読有
<http://ci.nii.ac.jp/naid/110009437687>
- ④ 内田博久, (超臨界二酸化炭素利用技術の現状), 工業材料, 60巻, 3号, 27-31, 2012, 査読無
<http://pub.nikkan.co.jp/magazines/detail/00000282>
- ⑤ 内田博久, (超臨界二酸化炭素を利用した急速膨張法による薬物の粒子設計), 粉体工学会誌, 48巻, 9号, 641-651, 2012, 査読有
<http://www.sptj.jp/SocPowTech/backnumber/vol48.html#48-9>
- ⑥ 内田博久, (超臨界二酸化炭素+固体溶質系の物性の計算法), 分離技術, 41巻, 3号, 149-162, 2011, 査読無

[学会発表] (計53件)

- ① 内田博久, (生体・環境調和型ナノ材料創製技術としての超臨界二酸化炭素利用技術), 第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会特別討論会, 2013.11.2, 浜松
- ② M. Nishijima, K. Demoto, J. Sakabe, H. Uchida, (Production of Nanoparticles of Theophylline Using Rapid Expansion of Supercritical Solutions with Solid Cosolvent (RESS-SC) Technique), SuperGreen2013, 2013.10.12, Kaohsiung, Taiwan
- ③ D. Shinotsuka, H. Uchida (他5名, 7番目), (Versatile Nanoparticle Design Technique of Drugs by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Technique Using Supercritical Carbon Dioxide), SuperGreen 2013, 2013.10.12, Kaohsiung, Taiwan
- ④ H. Uchida (他4名, 5番目), (Applicability of UV-visible Spectroscopic Technique Using Calibration Curve (Molar Absorptivity) Prepared with Organic Solvent to the Measurement of Solubilities of Organic Compounds in Supercritical Carbon Dioxide), SuperGreen2013, 2013.10.12, Kaohsiung, Taiwan
- ⑤ H. Uchida, (Nanoparticle Design of Drugs by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Technique Using Supercritical Carbon Dioxide), International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, 2013.9.30, 仙台
- ⑥ D. Shinotsuka, H. Uchida (他5名, 7番目), (Versatility of Nanoparticle Design Technique of Drugs Using the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS) Technique), International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, 2013.9.30, 仙台
- ⑦ 近藤大介, 内田博久 (他6名, 8番目), (超臨界溶体急速膨張(RESS)法を用いた薬物のナノ粒子創製における結晶多形現象化学工学会), 化学工学会第45回秋季大会, 2013.9.17, 岡山
- ⑧ 篠塚大地, 内田博久 (他6名, 8番目), (超臨界溶体急速膨張(RESS)法による薬物のナノ粒子設計技術の汎用性検討), 化学工学会第45回秋季大会, 2013.9.17, 岡山
- ⑨ 西島正道, 内田博久 (他3名, 5番目), (RESS-SC法によるテオフィリンのナノ粒子創製に対する(-)-ボルネオールの固体共溶媒効果の解明), 化学工学会第45回秋季大会, 2013.9.17, 岡山
- ⑩ 西島正道, 内田博久 (他3名, 5番目), (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンのナノ粒子創製に対する固体共溶媒種の影響), 化学工学会盛岡大会2013(3支部合同大), 2013.8.8, 盛岡

- ⑪ H. Uchida, (Solvent Characteristics of Supercritical Carbon Dioxide as a New Materials Design Media and Their Application to the Production of Organic Nanoparticles), 33rd International Conference on Solution Chemistry, 2013.7.11, 京都
- ⑫ 坂部淳一, 下山裕介, 内田博久, (空孔理論に基づく状態方程式を用いた超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度推算), 分離技術会年会 2013, 2013.5.25, 習志野
- ⑬ 佐野恭平, 西島正道, 内田博久, (半回分式流通法による超臨界二酸化炭素に対するテオフィリンの溶解度測定), 分離技術会年会 2013, 2013.5.24, 習志野
- ⑭ 西島正道, 内田博久(他 7 名, 9 番目), (RESS-SC 法によるテオフィリン微粒子創製に対する溶解部条件および溶体噴射距離の影響), 分離技術会年会 2013, 2013.5.25, 習志野
- ⑮ 内田博久(他 9 名, 10 番目), (超臨界溶体急速膨張法を利用したカフェイン微粒子創製における粒子回収部条件の影響), 化学工学会第 78 年会, 2013.3.18, 豊中
- ⑯ H. Uchida(他 4 名, 1 番目), (Applicability of UV-Visible Spectroscopic Measurement Technique of Solubilities of Organic Compounds in Supercritical Carbon Dioxide Using Calibration Curve (Molar Absorptivity) Determined with Organic Solvents), 6th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (MTMS'12), 東広島
- ⑰ 西島正道, 内田博久(他 6 名, 8 番目), (RESS-SC 法によるテオフィリンの微粒子創製に対する溶質溶解部の温度および圧力の影響), 化学工学会第 44 回秋季大会, 2012.9.19, 仙台
- ⑱ 出本公平, 内田博久(他 8 名, 10 番目), (超臨界溶体急速膨張法によるカフェイン微粒子創製における溶質溶解圧力・温度の影響), 化学工学会第 44 回秋季大会, 2012.9.19, 仙台
- ⑲ 近藤大介, 出本公平, 坂部淳一, 下山裕介, 内田博久, (紫外可視分光法を用いた超臨界二酸化炭素に対するテオフィリンの溶解度測定および相関), 化学工学会第 44 回秋季大会, 2012.9.19, 仙台
- ⑳ 内田博久(他 3 名, 4 番目), (空孔理論に基づく状態方程式を用いた超臨界二酸化炭素に対する溶解度の推算), 化学工学会第 44 回秋季大会, 2012.9.19, 仙台
- ㉑ 内田博久(他 3 名, 4 番目), (空孔理論と分子情報を融合した状態方程式による超臨界二酸化炭素に対する溶解度の推算), 化学工学会 横浜大会, 2012.8.30, 横浜
- ㉒ 西島正道, 内田博久(他 7 名, 9 番目), (RESS-SC 法によるテオフィリン微粒子創製に対する粒子回収部温度および回収距離の影響), 化学工学会 横浜大会, 2012.8.30, 横浜
- ㉓ 近藤大介, 出本公平, 坂部淳一, 内田博久(紫外可視分光法を用いた超臨界二酸化炭素に対する有機物の溶解度測定手法の適用性検討), 化学工学会 横浜大会, 2012.8.30, 横浜
- ㉔ 出本公平, 内田博久(他 8 名, 10 番目), (超臨界溶体急速膨張(RESS)法を利用した微粒子創製における薬物種類の影響), 化学工学会 横浜大会, 2012.8.30, 横浜
- ㉕ 出本公平, 内田博久(他 7 名, 5 番目), (超臨界溶体急速膨張法を用いたイブプロフェン粒子創製における結晶形態変化), 分離技術会 2012, 2012.6.1, 大阪
- ㉖ 内田博久(他 7 名, 4 番目), (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒子創製に対する固体共溶媒添加の影響), 化学工学会第 77 年会, 2012.3.16, 東京
- ㉗ 出本公平, 内田博久(他 7 名, 5 番目), (超臨界溶体急速膨張(RESS)法によるイブプロフェン粒子創製における結晶形態変化), 化学工学会第 77 年会, 2012.3.16, 東京
- ㉘ 内田博久(他 7 名, 4 番目), (超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張法による有機物の粒子創製における結晶多形現象), 化学工学会第 77 年会, 2012.3.15, 東京
- ㉙ 近藤大介, 出本公平, 坂部淳一, 内田博久(紫外可視分光法を用いた超臨界二酸化炭素に対する有機物の溶解度測定技術), 第 14 回化学工学会学生発表会 東京大会, 2012.3.3, 東京
- ㉚ 出島正道, 出本公平, 坂部淳一, 内田博久, 片岡歩, 国分隆, 伊藤真義, 杉本宣裕 (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンのナノ粒子創製における固体共溶媒添加の影響), 第 14 回化学工学会学生発表会 東京大会, 2012.3.3, 東京
- ㉛ 内田博久(薬物の製剤技術に有用な超臨界二酸化炭素+薬物系の平衡物性と非平衡物性), 化学工学会第 43 回秋季大会, 2011.9.16, 名古屋
- ㉜ 内田博久(他 4 名, 3 番目), (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒子創製と粒子設計技術の開発), 化学工学会第 43 回秋季大会, 2011.9.16, 名古屋
- ㉝ 中澤良太, 内田博久(他 5 名, 5 番目), (超臨界溶体急速膨張法によるイブプロフェン微粒子創製に対する粒子回収部環境の影響), 化学工学会第 43 回秋季大会, 2011.9.14, 名古屋
- ㉞ 出本公平, 坂部淳一, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕 (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリン粒子創製に対する噴出流体温度の影響), 化学工学会第 43 回秋季大会, 2011.9.14, 名古屋

- ③⑤ 出本公平, 坂部淳一, 内田博久, 片岡歩, 伊藤真義, 杉本宣裕, 国分隆 (テオフィリン微粒子創製に対する超臨界溶体急速膨張法の膨張ノズル温度の影響), 化学工学会札幌大会, 2011.8.25, 札幌
- ③⑥ 坂部淳一, 出本公平, 内田博久, 片岡歩, 伊藤真義, 杉本宣裕, 国分隆 (超臨界溶体急速膨張(RESS)法による薬物のナノ粒子創製と粒子設計技術の開発), 化学工学会札幌大会, 2011.8.25, 札幌
- ③⑦ 内田博久 (他 3 名, 2 番目), (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒子創製における結晶成長挙動の解明), 化学工学会第 76 年会, 2011.3.23, 小金井
- ③⑧ 中澤良太, 佐藤有, 出本公平, 坂部淳一, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕 (超臨界溶体急速膨張法によるイブプロフェンの微粒子創製に対する粒子回収部条件の影響), 化学工学会第 76 年会, 2011.3.23, 小金井
- ③⑨ 内田博久 (微粒子創製場としての超臨界二酸化炭素の溶媒特性と薬物ナノ粒子創製への応用), 第 41 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2010.11.6, 豊橋
- ④⑩ 内田博久 (超臨界二酸化炭素を利用した急速膨張法による薬物の粒子設計), 第 48 回粉体に関する講演会, 2010.10.21, 高松
- ④⑪ 坂部淳一, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕 (超臨界二酸化炭素を利用した溶体急速膨張法によるテオフィリンのナノ粒子創製と粒子設計技術の開発), 第 48 回粉体に関する討論会プログラム, 2011.10.21, 高松
- ④⑫ 坂部淳一, 出本公平, 内田博久, 依田智, 古屋武 (超臨界二酸化炭素に対する薬物の溶解度の測定および熱力学モデルによる相関), 化学工学会第 42 回秋季大会, 2010.9.8, 京都
- ④⑬ 内田博久 (二酸化炭素+薬物系の気液固三相平衡の測定および熱力学モデルによる相関), 化学工学会第 42 回秋季大会, 2010.9.8, 京都
- ④⑭ 坂部淳一, 内田博久, 伊藤真義, 杉本宣裕 (超臨界溶体急速膨張法によるテオフィリンの微粒化に及ぼす溶解温度と溶解圧力の影響), 化学工学会宇都宮大会, 2010.8.19, 宇都宮
- ④⑮ 坂部淳一, 内田博久, 杉本宣裕, 伊藤真義 (超臨界二酸化炭素を用いた溶体急速膨張法によるテオフィリンのナノ粒子設計技術の開発), 分離技術会 40 周年記念 年会 2010 技術・研究発表会, 2010.6.3, 東京
- 他 7 件

〔図書〕 (計 2 件)

- ① 内田博久, エヌ・ティー・エス, (二酸化炭素の直接利用最新技術), 2013, pp.259-274
- ② 内田博久, サイエンス&テクノロジー, (二酸化炭素の有効利用技術), 2010, pp.216-230

〔その他〕

- ① 内田博久 (超臨界二酸化炭素利用技術のすべて 応用編), (株)情報機構セミナー, 2013.6.14, 東京
- ② 内田博久 (超臨界二酸化炭素利用技術のすべて 基礎編), (株)情報機構セミナー, 2013.6.13, 東京
- ③ 内田博久 (超臨界 CO₂ の基礎とその応用技術 ★徹底解説), Electronic Journal 第 1618 回 Technical Seminar, 2013.5.17, 東京
- ④ 内田博久 (超臨界二酸化炭素利用技術入門講座), R&D セミナー, 2013.2.7, 大阪
- ⑤ 内田博久 (はじめての超臨界二酸化炭素利用技術ー基礎から応用技術までー), (株)情報機構セミナー, 2012.12.13, 東京
- ⑥ 内田博久 (晶析工学的見地からみた有機薄膜創製における核発生と成長現象), 化学工学会反応工学部会 CVD 反応分科会主催第 16 回シンポジウム, 2012.8.8, 東京
- ⑦ 内田博久 (超臨界二酸化炭素を利用した急速膨張法による機能性材料創製技術), 化学工学会反応工学部会 CVD 反応分科会主催第 15 回シンポジウム, 2012.5.25, 東京
- ⑧ 内田博久 (晶析溶媒としての超臨界二酸化炭素の溶媒機能と薬物ナノ粒子創製への応用), 分離技術会第 16 回関西地区分離技術講演会, 2010.12.10, 大阪
- ⑨ 内田博久 (マテリアルデザイン場としての超臨界二酸化炭素の可能性を探る), 分離技術会第 38 回夏季研究討論会, 2010.8.27, 伊豆の国
- ⑩ 内田博久 (超臨界二酸化炭素で結晶をつくる!?), 宮城県立気仙沼高等学校出前授業, 2010.7.23, 気仙沼
- ⑪ 内田博久 (超臨界二酸化炭素を利用した薬物のナノ粒子設計技術), 第 4 回医薬品原料国際展ーファーマ ジャパンー, 2010.6.30-07.02, 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 博久 (UCHIDA HIROHISA)

信州大学・工学部・准教授

研究者番号: 70313294

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

無し